

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

ANA CLÁUDIA GOMES

**EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AO ÁLCOOL E SEUS EFEITOS NO
DESENVOLVIMENTO DE ESTRUTURAS OROFACIAIS**

Florianópolis

2014

ANA CLÁUDIA GOMES

**EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AO ÁLCOOL E SEUS EFEITOS NO
DESENVOLVIMENTO DE ESTRUTURAS OROFACIAIS**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao curso de Fonoaudiologia como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Fonoaudiologia na Universidade Federal de Santa Catarina.

Orientadora: Dra. Cristine Maria Bressan

Florianópolis

2014

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Gomes, Ana Cláudia
EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AO ÁLCOOL E SEUS EFEITOS NO
DESENVOLVIMENTO DE ESTRUTURAS OROFACIAIS / Ana Cláudia
Gomes ; orientadora, Cristine Maria Bressan -
Florianópolis, SC, 2014.
4 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde. Graduação em Fonoaudiologia.

Inclui referências

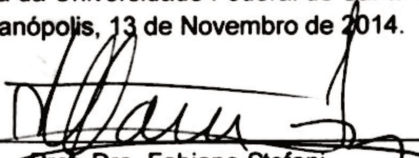
1. Fonoaudiologia. 2. Síndrome Alcoólica Fetal. 3.
Alterações no desenvolvimento orofacial. 4. Álcool. 5.
Teratogênese. I. Bressan, Cristine Maria. II. Universidade
Federal de Santa Catarina. Graduação em Fonoaudiologia.
III. Título.

TERMO DE APROVAÇÃO

Ana Cláudia Gomes

EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AO ÁLCOOL E SEUS EFEITOS NO DESENVOLVIMENTO DE ESTRUTURAS OROFACIAIS

Esta monografia foi julgada adequada para obtenção do título de Bacharel em Fonoaudiologia e aprovada em sua forma final pelo Curso de Graduação em Fonoaudiologia da Universidade Federal de Santa Catarina.
Florianópolis, 13 de Novembro de 2014.




Prof. Dra. Fabiane Stefani
Coordenadora do Curso

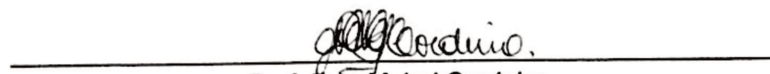
Banca examinadora:



Prof. Dra. Cristine Maria Bressan
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina



Prof. Dra. Eliane Goldfeder
Parecista
Universidade Federal de Santa Catarina



Prof. Dra. Mabel Cordeiro
Parecista
Universidade Federal de Santa Catarina

Dedico este trabalho aos meus pais queridos, Flávio e Helena, que tudo fizeram para que eu pudesse chegar onde estou. Que com grande sacrifício ensinaram a mim e a meus irmãos a sermos pessoas íntegras e honestas. Ensinaram-nos que dizer “não” pode ser uma das maiores demonstrações de amor. Dedico a eles especialmente por não só fazerem parte da minha vida, mas serem a minha vida. Tudo o que sou e faço é por eles e para eles.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, pois sem Ele não teria força nem capacidade para realizar não só este trabalho, mas todas as conquistas de minha vida.

Agradeço aos meus pais por todos esses anos que me dedicaram, pelo amor que me deram e me ensinaram, pela paciência, abraços e carinho sem igual e por não me deixarem desistir nas dificuldades nem duvidar de minha capacidade. Estendo esse agradecimento aos meus irmãos, sobrinho, cunhado e noivo por estarem sempre ao meu lado nos maus e bons momentos.

Às minhas amigas/irmãs queridas Emily R.M. do Amaral, Lauany M.M. dos Santos, Elizabeth Cidade e Ananda M. Maciel pelo companheirismo, incentivo e amizade sincera, por me moldarem e me transformarem em uma pessoa melhor.

À minha amiga de curso e de vida Bruna Paiva Nappi pela grande parceria neste último ano de faculdade que rendeu muitas risadas, desabafos e acima de tudo muito aprendizado. Também com carinho agradeço minha amiga Anna Laura Gabellini por todo apoio e carinho.

Agradeço à minha querida orientadora por seu tempo, sua dedicação, paciência e carinho que tanto me cativou e tornou possível a todo o processo deste trabalho.

E por fim, agradeço às professoras Eliane Goldfeder e Mabel Cordeiro por aceitarem fazer parte desta etapa tão importante e conclusiva da minha vida.

“Deus é minha Fortaleza e a minha força, e ele perfeitamente desembaraça o meu caminho”.

(II Samuel 22:33)

“Prometo a vocês que, o que hoje aparenta ser um sacrifício, provará, pelo contrário, ser o maior investimento que você já fez”.

(Gordon B. Hinckley)

RESUMO

Introdução: Defeitos envolvendo as regiões craniofaciais são frequentemente observados nas anomalias congênitas humanas. As células da crista neural cranial formam várias estruturas craniofaciais. Alterações no desenvolvimento da crista neural podem levar a uma ampla diversidade de defeitos congênitos. A exposição pré-natal ao etanol altera o desenvolvimento normal da crista neural, produzindo uma neurocristopatia e dando origem à Síndrome Alcoólica Fetal (SAF). Na SAF, as anormalidades faciais estão associadas a defeitos de desenvolvimento da crista neural cranial, os quais incluem a indução, a expansão, a apoptose, a migração e a diferenciação. **Objetivo:** Pesquisar os efeitos da exposição pré-natal ao álcool no desenvolvimento de estruturas orofaciais por meio de revisão de literatura. **Metodologia:** O presente estudo consiste de uma revisão de literatura descritiva sobre os efeitos da exposição pré-natal ao álcool no desenvolvimento das estruturas orofaciais, por meio de um levantamento bibliográfico em livros e artigos científicos relacionados ao tema. A pesquisa do material foi realizada nas bases de dados Medline-Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), portal de periódicos da CAPES, sobre a literatura publicada entre os anos de 1980 a 2014. **Conclusão:** As alterações craniofaciais na síndrome alcoólica fetal são provenientes da ação do etanol sobre as células da crista neural. Estas são fundamentais para o desenvolvimento do embrião, pois ao migrarem formam inúmeras estruturas, incluindo a região craniofacial. Sugere-se, então, uma pesquisa mais aprofundada sobre a atuação fonoaudiológica, mais especificamente na área de motricidade orofacial, nos indivíduos portadores desta síndrome que está sendo cada vez mais explorada e tanto necessita de contribuição dos fonoaudiólogos, junto aos outros profissionais, para uma melhor adaptação de seus portadores.

Palavras-Chaves: Teratígeno, álcool, síndrome alcoólica fetal, desenvolvimento fetal, desenvolvimento orofacial.

ABSTRACT

Introduction: Defects relating to the craniofacial regions are frequently observed in congenital human anomalies. The cells in the cranial neural crest form a variety of craniofacial structures. Complications in the neural crest development could lead to an increased diversity of congenital defects. Exposure to ethanol in the prenatal phase alters the normal development to the neural crest, producing neurocristopathy and giving origin to Fetal Alcohol Syndrome (FAS). With FAS, the facial abnormalities are associated with the defects in the cranial neural crest development, which include induction, growth, apoptosis, migration and differentiation. **Objective:** To research the effects of alcohol exposure during the prenatal phase, in the development of orofacial structures through literature revision. **Methodology:** The present study consists of a descriptive literature revision of the effects of prenatal alcohol exposure in the development of orofacial structures through a bibliographical survey of scientific books and articles related to this topic. The research of this material was performed in Mediline–Pubmed, Latin American literature and the Caribbean Health Science (LILACS), Scientific Electronic library Online (SciELO) databases, periodic gateway of CAPES, regarding the literature published between years 1980 and 2014. **Conclusion:** Craniofacial alterations in Fetal Alcohol Syndrome come because of the action that ethanol has over the cells from the neural crest. These are fundamental for the development of the embryo, because as they migrate form innumerable structures, including the craniofacial regions. It is suggested a deeper study regarding speech therapy approach, more specifically in the area of orofacial motility of individuals that carry this syndrome, that is being exploited more and more and greatly needs the contribution of speech therapists, together with other professionals, for better adaptation of their patients bearing these syndromes.

Key words: Teratogen, alcohol, fetal alcohol syndrome, fetal development, orofacial development.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Processo de neurulação.....	20
Figura 2 – Aparelho faríngeo e componentes dos arcos faríngeos.....	23
Figura 3 – Arcos Faríngeos e seus constituintes celulares	24
Figura 4 – Formação da face em uma visão frontal	26
Figura 5 – Estruturas esqueléticas da cabeça e da face.....	28
Figura 6 – Porção ventral dos arcos faríngeos e o desenvolvimento da língua.....	30
Figura 7 – Musculatura da cabeça e do pescoço.....	31
Figura 8 – Aspectos craniofaciais do portador de Síndrome Alcoólica Fetal.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS

ERA – Efeitos Relacionados ao Álcool

SAF – Síndrome do Alcoolismo Fetal

EPA – Exposição Pré-Natal ao Álcool

FGF - Fator de crescimento transformante (do *Transforming Growth Factor*)

BMP - Proteína morfogenética óssea (do inglês *Bone Morphogenetic Protein*)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1 Objetivos.....	15
1.1.1 Geral	15
1.1.2 Específico	16
2. METODOLOGIA	17
3. REVISÃO DE LITERATURA	18
3.1 Células da crista neural	19
3.2 Formação e constituição da aparelho faríngeo	22
3.3 Morfogênese da face	25
3.3.1 Formação dos ossos da face.....	27
3.3.2 Formação dos músculos da face.....	28
3.4 Desenvolvimento embrionário da língua.....	29
3.5 Formação do palato – a palatogênese	31
3.6 Anomalia congênita e possíveis agentes teratogênicos	33
3.7 O Álcool e a Síndrome do Alcoolismo Fetal	34
3.8 Crista neural e o álcool	37
4 DISCUSSÃO	40
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
REFERÊNCIAS	43

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento humano pode ser dividido em períodos pré-natal e pós-natal. O desenvolvimento pré-natal pode ser subdividido em três fases, geralmente chamadas de período pré-embriônico, período embriônico e período fetal. Destes três períodos, o período embriônico é o mais crítico porque nele ocorre uma alta intensidade de atividades celulares (tais como proliferação, migração, adesão, diferenciação, indução celular e apoptose) que estão envolvidos nos processos de organogênese e morfogênese e, quando alterados, podem levar a um desenvolvimento anormal de um órgão ou estrutura (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

Os defeitos envolvendo as regiões craniofaciais são frequentemente observados nas anomalias congênitas humanas. De acordo com os estudos de Cordero e colaboradores (2011) isto poder ser atribuído, em parte, aos meios intrincados pelo qual a região craniofacial é formada durante o desenvolvimento embriônico. Na morfogênese craniofacial normal são necessárias interações de diferentes populações de células embrionárias: o ectoderma, o endoderma, o mesoderma e as células da crista neural. As células da crista neural contribuem essencialmente para o desenvolvimento da região craniofacial.

A crista neural é uma população de células embrionárias que se origina na neurulação e que possui importantes propriedades de células-tronco, extensas habilidades migratórias e que tem a potencialidade de originar uma ampla variedade de tipos celulares ou várias estruturas embrionárias. As interações célula-célula e célula-matriz são essenciais para o processo migratório destas células (BRONNER-FRASER, 1993; BRONNER-FRASER, 1994, SCHOENWOLF *et al.*, 2010; BRONNER, 2012; MCKEOWN; WALLACE; ANDERSON, 2013).

Na região craniofacial, as células da crista neural da região cranial contribuem para a formação do mesênquima devido à sua migração para a região dos arcos faríngeos do aparelho faríngeo. Cada arco faríngeo possui um revestimento externo ectodérmico, um revestimento interno endodérmico e uma região central preenchida por mesênquima, originado tanto mesoderma cefálico como também das células da crista neural (ectomesênquima) (GRAHAN, 2001; SADLER, 2010; SCHOENWOLF *et al.*, 2010; GRAHAN; OKABE; QUINLAN, 2005; CORDERO *et al.*, 2011;

GRANHAN; RICHARDSON, 2012; RICHARDSON, 2012; MCKEOWN; WALLACE; ANDERSON, 2013; SIMÕES-COSTA; BRONNER, 2013; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013; DUPIN; LE DOUARIN, 2014).

Na face, as células da crista neural cranial contribuem para a formação de ossos, cartilagem e também uma grande variedade de tecido conjuntivo. Desta forma, defeitos nos processos envolvidos no desenvolvimento e diferenciação da crista neural podem levar a uma ampla diversidade de defeitos congênitos na região craniofacial (CORDERO *et al.*, 2011).

O início da morfogênese facial inicia na 4^a semana e ocorre a partir de cinco proeminências em torno do estomodeo. A partir do desenvolvimento e subdivisão do 1^o par de arco faríngeo se originam duas proeminências maxilares e duas mandibulares na região lateral e inferior ao estomodeo, enquanto que em sua na região superior se forma a saliência frontonasal. A morfogênese da face é decorrente do desenvolvimento e da fusão destas proeminências (SADLER, 2010; SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

Anomalia congênita é definida como uma anormalidade atribuída a um desenvolvimento defeituoso e presente ao nascimento. Acrescentando um conceito ampliado, pode-se dizer este termo é utilizado para descrever alterações estruturais, comportamentais, funcionais e metabólicas. As anomalias podem ser de origem genética ou não genética, cuja causa é, muitas vezes, desconhecida ou envolve agentes teratogênicos. Um agente teratogênico é qualquer agente capaz de produzir uma anomalia congênita ou aumentar a incidência de uma anomalia na população (O'RAHILLY; MULLER, 2005; SADLER, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

Anomalia congênita pode ser definida como um defeito presente ao nascimento, podendo ser, por exemplo, um defeito estrutural, funcional, celular, bioquímico e molecular. Um teratógeno é qualquer agente capaz de produzir uma anomalia congênita ou aumentar a incidência de uma anomalia na população. Esses agentes podem ser infecciosos, físicos e químicos (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

Entre um dos principais teratógenos humanos conhecidos atualmente encontra-se o álcool. Nos séculos XX e XXI, o índice de mulheres usuárias de alguma droga, tabaco ou álcool aumentou significativamente e, com isso, aumentou também a preocupação com o consumo durante a gestação. A ingestão de álcool

pela gestante pode provocar inúmeras consequências para o feto, entre elas, anomalia congênita chamada de síndrome alcoólica fetal (SAF), ligada à doença do alcoolismo materno (SHÜKES-FACCINI *et al.*, 2002; NASCIMENTO *et al.*, 2007; VOLPATO *et al.*, 2010).

A exposição pré-natal ao etanol altera o desenvolvimento normal da crista neural, produzindo uma neurocristopatia. Na SAF, as anormalidades faciais estão associadas a defeitos de desenvolvimento da crista neural cranial, os quais incluem a indução, a expansão, a apoptose, a migração e a diferenciação. O álcool também provoca rápida remodelagem do citoesqueleto das células da crista neural e menos adesões focais. Deste modo, o etanol afeta as células da crista neural cranial, levando a uma redução em seus derivados, tais como, os ossos e cartilagens faciais (CZARNOBAJ *et al.*, 2014; SMITH *et al.*, 2014).

As alterações faciais características da Síndrome Alcoólica Fetal são: fissuras palpebrais pequenas, hipoplasia de maxilar, nariz curto, filtro nasal longo e hipoplásico, lábio superior fino. Além destas alterações, também pode ser encontradas outras associadas, tais como, déficit ponderoestatural, microcefalia, alterações neurológicas, hiperexcitabilidade, déficit de atenção, distúrbios de comportamento, deficiência intelectual, anomalias esqueléticas em articulações e vértebras, falanges distais pequenas, anomalias das unhas e das pregas das mãos, cardiopatia, fissura labial e palatina, mielomeningocele, hipoplasia do nervo óptico e a miopia (RIBEIRO; GONZÁLEZ, 1995; RIBEIRO *et al.*, 2001)

Dentro deste contexto, o presente trabalho justifica-se por proporcionar importantes informações, através de uma revisão de literatura, sobre alterações de estruturas orofaciais relacionadas à motricidade orofacial em portadores da Síndrome do alcoolismo fetal.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Geral: Pesquisar os efeitos da exposição pré-natal ao álcool no desenvolvimento de estruturas orofaciais por meio de revisão de literatura.

1.1.2 Específicos:

- Descrever o desenvolvimento normal da região craniofacial;
- Descrever o desenvolvimento dos tecidos e estruturas orofaciais e a sua relação com as células da crista neural;
- Verificar as alterações estruturais de face e de boca nos portadores da Síndrome do alcoolismo fetal (SAF);
- Descrever a relação entre a exposição pré-natal ao álcool e o desenvolvimento da crista neural;

2. METODOLOGIA

O presente estudo consiste de uma revisão de literatura descritiva sobre os efeitos da exposição pré-natal ao álcool no desenvolvimento das estruturas orofaciais por meio de um levantamento bibliográfico em livros e artigos científicos relacionados ao tema.

A pesquisa foi realizada pela busca dos descritores e, em seguida, foi efetuada a análise do material encontrado, tendo como critérios de inclusão a relação com o tema pesquisado e a disponibilidade nas línguas portuguesa e inglesa.

A pesquisa do material foi realizada nas bases de dados Medline-Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), portal de periódicos da CAPES e também no site de busca Google Acadêmico, sobre a literatura publicada entre os anos de 1980 a 2014.

Para a pesquisa foram utilizados os seguintes descritores: teratógeno, álcool, síndrome do alcoolismo fetal, desenvolvimento fetal, desenvolvimento orofacial, *alcohol*, *fetal alcohol syndrome*, *fetal development*, *orofacial development*. Dos artigos encontrados na pesquisa inicial foram encontrados foram selecionados os artigos os mais relevantes. Foram usados para o desenvolvimento desse trabalho 38 artigos científicos e 4 livros acadêmicos nas áreas de Embriologia.

A estratégia de seleção dos artigos foi baseada na identificação dos títulos e resumos de interesse. Em seguida, os artigos identificados pela estratégia de busca foram avaliados obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão: texto na íntegra, ano de publicação e idioma (português e inglês).

Os estudos que não obedeceram aos critérios de inclusão acima citados e aqueles encontrados em duplicata na busca entre as bases de dados foram excluídos.

3. REVISÃO DE LITERATURA

O desenvolvimento humano inicia-se na fecundação, em que um gameta masculino une-se a um gameta feminino para formar o zigoto. Esse desenvolvimento é dividido em períodos pré-natal (antes do nascimento) e pós-natal (após o nascimento). O desenvolvimento pré-natal pode ser subdividido em três fases, geralmente chamadas de período pré-embriônico, período embriônico e período fetal (SADLER, 2010; SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

Após a fecundação, o embrião recém formado sofre clivagens sucessivas quando ao final da 1ª semana do desenvolvimento, o embrião, agora chamado de blastocisto, inicia a implantação no endométrio uterino. Durante a 2ª semana, o embrião se divide em duas camadas - o epiblasto e o hipoblasto, formando o disco embriônico bilaminar. Na 3ª semana ocorre a gastrulação, resultando na formação das três camadas germinativas ou folhetos embriônicos – o ectoderma, o mesoderma e o endoderma – que constituem o disco embriônico trilaminar. As três primeiras semanas do desenvolvimento compreendem o período pré-embriônico (SADLER, 2010; SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

No início da 4ª semana ocorre o estabelecimento da forma do corpo onde, devido a dobramentos nos planos mediano e horizontal, o embrião em forma de um disco trilaminar achatado é convertido em um embrião com corpo cilíndrico. Durante este período os folhetos embriônicos – o ectoderma, o mesoderma e o endoderma (formados na 3ª semana) – originam todos os tecidos do embrião. Como resultado da diferenciação dos folhetos tem-se a formação dos órgãos e o estabelecimento dos principais sistemas orgânicos. Ainda, externamente ao corpo, ocorre o desenvolvimento da região craniofacial e dos membros, originando as principais características da forma externa do corpo que fornecem o aspecto humano ao embrião. O Período Embrionário, que compreende da quarta à oitava semana, é conhecido como o período da morfogênese e da organogênese (SADLER, 2010; SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

O período fetal, que se estende do início da 9ª semana até o nascimento, é caracterizado pela maturação dos tecidos, órgãos e sistemas orgânicos, bem como

pelo rápido crescimento do feto (SADLER, 2010; SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

Malformações envolvendo as regiões craniofaciais são frequentemente observados nas anomalias congênitas humanas. Segundo Cordero e colaboradores (2011) isto pode ser atribuído, em parte, aos meios intrincados pelo qual a região craniofacial é formada durante o desenvolvimento embrionário. Na morfogênese craniofacial normal são necessárias interações de diferentes populações de células embrionárias, sendo que as células da crista neural contribuem essencialmente para a formação dos tecidos craniofaciais e também para o desenvolvimento da região craniofacial.

3.1 Células da crista neural

A Crista Neural é uma população de células embrionárias com importantes propriedades de células-tronco e extensas habilidades migratórias, que originam uma ampla variedade de tipos celulares, incluindo neurônios do sistema nervoso periférico, células da glia do sistema nervoso periférico, melanócitos, células cromafins adrenais e células do músculo liso, bem como grande parte do esqueleto craniofacial (BRONNER-FRASER, 1993; BRONNER, 2012; MCKEOWN; WALLACE; ANDERSON, 2013; SIMÕES-COSTA; BRONNER, 2013; DUPIN; LE DOUARIN, 2014).

As células da crista neural se originam durante a Neurulação. Esta, por sua vez, envolve quatro eventos principais: formação da placa neural, curvatura da placa neural e fechamento das pregas neurais (SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MCKEOWN; WALLACE; ANDERSON, 2013).

Inicialmente, a notocorda induz o ectoderma sobrejacente (localizado na linha média) a se espessar, formando a placa neural (neuroectoderma). Após, a placa sofre uma curvatura ao longo do seu eixo central, fazendo com que ocorra uma elevação nas suas extremidades – denominadas de pregas neurais, e surge então o sulco neural. Ao final da 3ª semana, as pregas se aproximam uma da outra na linha média e se fusionam, formando uma estrutura cilíndrica – o tubo neural (Figura 1) (BRONNER-FRASER, 1994; SADLER, 2010; SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013; SIMÕES-COSTA; BRONNER, 2013).

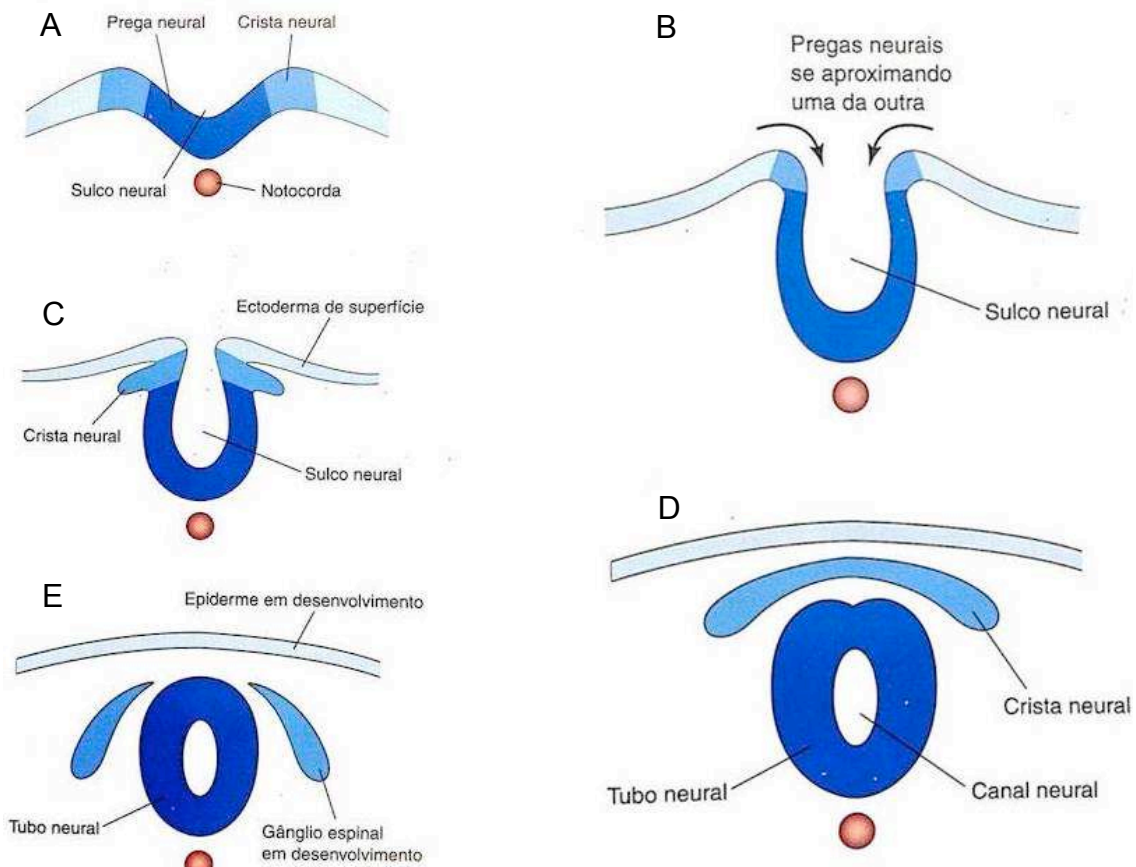


Figura 1: Processo de neurulação. (A) Curvatura da placa neural, originando o sulco neural; (B) e (C) Aproximação das pregas neurais em direção a linha média; (D) e (E) Formação do tubo neural e da crista neural. Fonte: Modificada de MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013.

Conforme o tubo neural se separa do ectoderma superficial, as células da futura crista neural se destacam da porção dorsal do neuroepitélio do tubo neural e formam uma massa achatada irregular – a crista neural, entre o tubo neural recém formado e o ectoderma superficial subjacente (Figura 1) (SCHOENWOLF *et al.*, 2010; CORDERO *et al.*, 2011; BRONNER, 2012; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013). Portanto, as células da crista neural pré-migratórias inicialmente residem nas pregas neurais (BRONNER, 2012).

Após o fechamento do tubo neural, as células da crista neural se destacam do tubo neural por meio de uma transformação epitélio-mesenquimal e migram extensivamente para locais específicos do corpo do embrião em desenvolvimento. Estudos mostram que a indução da transformação epitélio-mesenquimal para a formação da crista neural envolve a combinação de diferentes vias de sinalização, como: proteínas *Wnt* (abreviatura da palavra em inglês *Wntless*), FGF (fator de crescimento transformante) e BMP (proteína morfogenética óssea). Uma vez que as células epiteliais se tornam competentes para responder aos sinais de indução da

transformação epitélio-mesenquimal, estes sinais promovem a ruptura dos complexos de adesões intercelulares (junções de aderência, junções tipo fenda, junções compactas e desmossomos) devido a diminuição da expressão da E-caderina e de outros componentes das adesões intercelulares, levando a perda da adesão entre as futuras células da crista neural e as células do neuroepitélio, como também a perda da polaridade apico-basal característica das células epiteliais. Em continuidade ao processo ocorre alterações do citoesqueleto iniciada com formação de constrições apicais e uma desorganização do citoesqueleto basal. Simultaneamente, a ação de metaloproteases possibilita a degradação da membrana basal e assim as futuras células da crista neural se destacam do neuroepitélio. Na matriz extracelular, as células da crista neural adquirem propriedades migratórias. Componentes da matriz extracelular, como as fibronectinas, lamininas e proteoglicanos fornecem suporte e permitem o movimento das células pela matriz. Também, as diferentes moléculas de integrina expressas pelas células da crista neural reconhecem estes componentes da matriz extracelular, favorecendo a regulação correta da migração (YANG; WEINBERG, 2008; ACLOQUE *et al.*, 2009; KALLURI; WEINBERG, 2009).

Em seus destinos finais, as células da crista neural se diferenciam em um grande número de diferentes tipos celulares ou várias estruturas embrionárias (SCHOENWOLF *et al.*, 2010; CORDERO *et al.*, 2011; BRONNER, 2012; MCKEOWN; WALLACE; ANDERSON, 2012; SIMÕES-COSTA; BRONNER, 2013; DUPIN; LE DOUARIN, 2014). Inicialmente, muitos progenitores da crista neural são multipotentes e possuem propriedades de células-tronco, mas, tornam-se progressivamente restringidas de modo a formar derivados particulares, dependendo do caminho migratório que eles seguem (BRONNER, 2012; SIMÕES-COSTA; BRONNER, 2013).

As vias de migração das células da crista neural são estabelecidas por moléculas da matriz extracelular, que podem ser permissivas para a migração e, portanto, determinarem a via, como também inibitórias, determinando, deste modo, os limites da via. Por exemplo, as células da crista neural migram apenas através da metade cranial do somito, não entrando na metade caudal. As moléculas permissivas na metade cranial dos somitos incluem, por exemplo, tenascina, fibronectina, laminina e colágeno. Já as moléculas inibitórias encontradas na parte caudal do somito incluem, por exemplo, proteoglicanos e a proteína espondina-F.

Além das moléculas permissivas, existem também as moléculas quimiotáticas (como por exemplo a neuregulina) que atraem as células da crista neural e as moléculas quimiotáticas negativas (como por exemplo as semaforinas), que inibem a crista neural de uma distância (SCHOENWOLF *et al.*, 2010). As interações célula-célula e célula-matriz são essenciais para o processo migratório. A migração das células da crista neural depende do nível ótimo de adesão, sendo que quando ocorre muita ou pouca adesão resulta em defeitos migratórios (BRONNER-FRAZER, 1993; BRONNER-FRAZER, 1994, BRONNER, 2012; MCKEOWN; WALLACE; ANDERSON, 2013).

Normalmente, as células das cristas neurais podem ser agrupadas em quatro subdivisões no sentido craniocaudal, baseadas nas suas contribuições regionais específicas para estruturas do embrião: cranial, vagal, tronco e sacral. As células da crista neural cranial contribuem para a formação do mesênquima craniofacial devido a sua migração para a região dos arcos faríngeos que fazem parte do aparelho faríngeo. O mesênquima é uma rede de tecido conjuntivo embrionário organizada de forma frouxa (SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MCKEOWN; WALLACE; ANDERSON, 2013; SIMÕES-COSTA; BRONNER, 2013; DUPIN; LE DOUARIN, 2014).

Na face, as células da crista neural cranial formam especificamente os ossos e cartilagem, e também uma grande variedade de tecido conjuntivo. Como consequência da grande contribuição das células da crista neural cranial para a diversidade de estruturas faciais, fatores que afetam a formação, migração, proliferação e/ou diferenciação, podem levar a uma ampla diversidade de defeitos congênitos, sendo mais susceptível a região craniofacial (CORDERO *et al.*, 2011).

3.2 Formação e constituição do aparelho faríngeo

No início da quarta semana, a migração de células da crista neural para a região da cabeça e pescoço leva ao início do desenvolvimento do aparelho faríngeo, o qual é constituído pelo conjunto de arcos, sulcos, bolsas e membranas faríngeas (Figura 2) (GRAHAN, 2001; SADLER, 2010; SCHOENWOLF *et al.*, 2010; GRANHAN; RICHARDSON, 2012; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

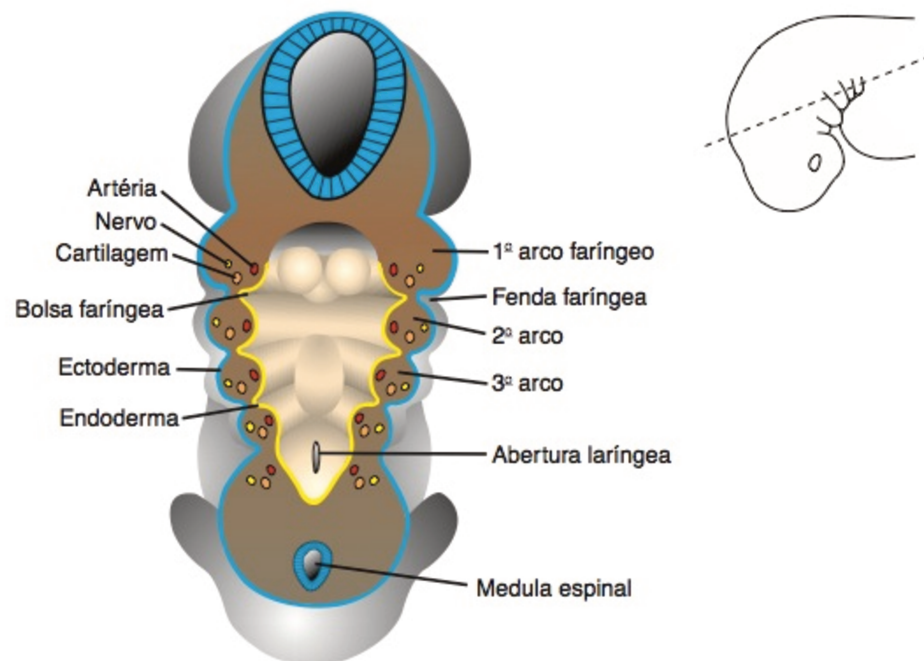


Figura 2: Aparelho faríngeo e componentes dos arcos faríngeos. Ver os constituintes do aparelho faríngeo: arcos faríngeos, fendas faríngeas, bolsas faríngeas e membranas faríngeas. Cada arco faríngeo possui um componente muscular, um componente cartilaginoso, um componente arterial e um nervo craniano associado. Fonte: Sadler, 2010.

Os arcos faríngeos são condensações mesenquimais, organizadas aos pares, nas porções laterais e ventrais da faringe que se desenvolvem numa sucessão craniocaudal entre o 22º e o 29º dia (SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013). De acordo com Schoenwolf e colaboradores (2010), nos embriões humanos existem cinco pares de arcos faríngeos numerados como 1, 2, 3, 4 e 6, sendo que os pares números 4 e 6 não são visíveis externamente e o 5º par é apenas rudimentar ou não se forma.

O desenvolvimento do aparelho faríngeo envolve interações entre vários tipos celulares embrionários: ectoderma, endoderma, mesoderma e células da crista neural. Cada arco faríngeo possui um revestimento externo de ectoderma, um revestimento interno de endoderma e uma parte central preenchida por mesênquima, originado do mesoderma cefálico e também das células da crista neural (também denominado de ectomesênquima) (GRAHAN, 2001; GRAHAN; OKABE; QUINLAN, 2005; CORDERO *et al.*, 2011; GRANHAN; RICHARDSON, 2012).

O mesoderma cefálico (ou mesoderma da cabeça) é aquele que fica próximo ao tubo neural e à notocorda, na futura região da cabeça. Este mesoderma forma

“faixas” de células e permanece contínuo em toda a sua extensão, sendo chamado também de mesoderma paraxial não segmentado. Com o desenvolvimento da cabeça, o mesoderma torna-se mais disperso e frouxamente organizado, preenchendo a cabeça como mesênquima. Com a migração de células da crista neural para a região cefálica, o mesênquima torna-se suprido com células da crista neural. Deste modo, o mesênquima da cabeça é derivado tanto do mesoderma cefálico como das células ectodérmicas da crista neural (Figura 3) (SCHOENWOLF *et al.*, 2010).

Nos arcos faríngeos, o mesênquima derivado do mesoderma cefálico fica localizado na região central e é circundado pelo mesênquima derivado das células da crista neural (Figura 3). Este arranjo dos diferentes tipos celulares presentes em cada arco faríngeo tem um grande significado para o desenvolvimento craniofacial, porque interrupções nas interações entre o mesoderma, células das cristas neurais, e os epitélios externo e interno, trazem efeitos profundos sobre o desenvolvimento craniofacial (GRAHAN, 2001; GRAHAN; OKABE; QUINLAN, 2005; CORDERO *et al.*, 2011; GRANHAN; RICHARDSON, 2012).

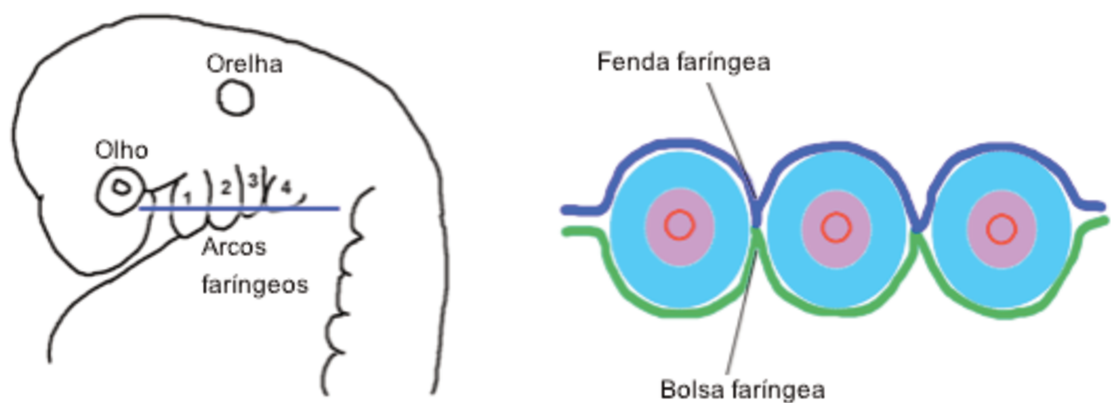


Figura 3: Arcos Faríngeos e seus constituintes celulares. À esquerda está representado uma visão geral do embrião e o esquema da direita é um corte transversal da região dos arcos faríngeos. O círculo cor de rosa representa o mesênquima derivado do mesoderma cefálico e, ao seu redor, o círculo azul representa o mesênquima derivado das células da crista neural. O ectoderma (revestimento externo) está representado em azul escuro e o endoderma (revestimento interno) em verde. Fonte: Modificada de CORDERO *et al.*, 2011.

Em cada arco faríngeo se desenvolve um componente cartilaginoso, um componente muscular e, ainda, componente arterial do arco aórtico e nervo craniano associado ao arco (SADLER, 2010; SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013). Os elementos esqueléticos dos arcos 1 a 4 são

derivados do mesênquima originado pelas células da crista neural, enquanto que os músculos são derivados do mesênquima formado pelo mesoderma cefálico (SCHOENWOLF *et al.*, 2010).

3.3 Morfogênese da Face

A morfogênese facial ocorre entre 4^a semana e 10^a semana conferindo um aspecto humano para a face. Durante grande parte do período fetal (a partir da 11^a semana), o desenvolvimento final da face ocorre lentamente e resulta principalmente de alterações nas proporções e posição dos componentes da face (SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

A morfologia facial deve-se fundamentalmente ao desenvolvimento e fusão harmônicos de cinco proeminências: duas proeminências maxilares e duas proeminências mandibulares, que são formadas pelo desenvolvimento e divisão do primeiro par de arco faríngeo, e uma proeminência frontonasal sobrejacente ao prosencéfalo (Figura 4). Estas cinco proeminências se formam na 4^a semana em torno da cavidade oral primitiva, denominada de estomodeo. Todo esse processo do desenvolvimento facial depende da influência indutora dos centros organizadores do prosencéfalo e do rombencéfalo. Grande parte do mesênquima presente nestas cinco proeminências é derivado das células da crista neural (Figura 3) (SADLER, 2010; SCHOENWOLF *et al.*, 2010; CORDERO *et al.*, 2011; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

Durante a 5^a semana, o par de proeminências maxilares se alarga e cresce ventral e medialmente. Simultaneamente, se formam na proeminência frontonasal os placóides olfatórios (ou nasais) que são espessamentos de ectoderma superficial. Nestes placóides, na 6^a semana, ocorre uma invaginação da região central formando as fossetas nasais ovaladas, dividindo assim a proeminência frontonasal em proeminências nasais laterais e mediais. As proeminências nasais laterais estão separados das proeminências maxilares por uma fenda denominada de sulco nasolacrimonial (Figura 4) (SADLER, 2010; SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

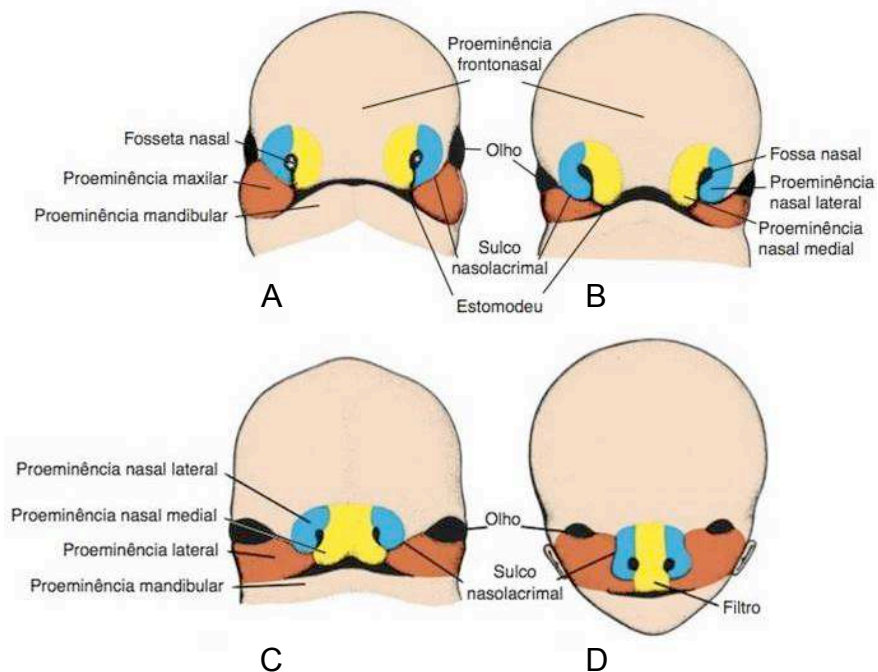


Figura 4: Morfogênese da face em uma visão frontal. (A) Embrião com 5 semanas. Estão presentes as proeminências frontonasal, maxilar e mandibular em torno do estomodeu; (B) Embrião com 6 semanas. A proeminência frontonasal se divide em duas porções: proeminência frontal e as proeminências nasais laterais e mediais; (C) Embrião com 7 semanas. Fusão das proeminências nasais mediais na região mediana, formando o segmento intermaxilar; (D) Feto com 10 semanas. As proeminências maxilares se fundem com as proeminências nasal medial e nasal lateral. Fonte: Modificada de SADLER, 2010.

Durante a 6^a e 7^a semanas, as proeminências nasais mediais migram em direção uma da outra, se expandem e se fusionam, formando o segmento intermaxilar que dará origem ao filtro do lábio superior, região anterior da gengiva superior e palato primário. Neste mesmo período, cada proeminência maxilar se funde com a proeminência nasal lateral ao longo da linha do sulco nasolacrimal. Isto estabelece a continuidade entre as laterais do nariz, formada pelas proeminências nasais laterais, e as regiões superiores das bochechas, formadas pelas proeminências maxilares. Das proeminências maxilares também se originam a maior parte do lábio e gengiva superiores. As saliências nasais laterais formam os lados (asas) do nariz, enquanto que da fusão das saliências nasais mediais se forma o septo do nariz. As saliências mandibulares dão origem ao queixo, ao lábio inferior e às regiões inferiores das bochechas (Figura 4) (SADLER, 2010; SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

Entre a 7^a e 10^a semana, as saliências nasais mediais se fundem uma com a outra e com as saliências nasais laterais e as saliências maxilares. As saliências mandibulares se fundem na região mediana e parcialmente com as saliências

maxilares. A fusão destas saliências requer a desintegração de parte dos epitélios superficiais, a mistura das células mesenquimais subjacentes e novamente formação dos epitélios superficiais, resultando em tecido contínuo em todas as regiões da face (SADLER, 2010; SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

Durante o período da morfogênese facial, também ocorre a formação dos elementos conjuntivos da face e do crânio.

3.3.1 Formação dos ossos da face

Durante o desenvolvimento da região craniofacial, o mesênquima desta região dará origem aos ossos por meio de dois modelos de ossificação, denominados de ossificação endocondral e ossificação intramembranosa (SADLER, 2010; SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

A ossificação endocondral é um tipo de formação óssea que ocorre a partir de modelos de cartilagem pré-existent. Neste modelo, os condroblastos, formados a partir do mesênquima, se diferenciam em condrócitos (célula cartilaginosa) que formará um molde cartilaginoso do futuro osso. Na região craniofacial, os ossos da base do crânio e as cartilagens dos arcos faríngeos sofrem ossificação endocondral (SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

A ossificação intramembranosa ocorre em uma bainha membranosa formada diretamente pelo mesênquima, ou seja, a partir dos osteoblastos (células formadoras de osso). Os ossos formados a partir desse modelo são também denominados ossos membranosos ou dérmicos. Na região craniofacial, os ossos da face e a maioria dos ossos do crânio sofrem ossificação intramembranosa (SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

Os ossos da cabeça podem ser divididos em neurocrânio e viscerocrânio. O neurocrânio inclui os ossos que envolvem e protegem o encéfalo – os ossos endocondrais da base do crânio e os ossos membranosos da calota craniana. O viscerocrânio inclui os ossos membranosos da face (como o osso da maxila, da mandíbula e o osso nasal) e os ossos endocondrais (como os ossículos da orelha média e o osso hioide) dos arcos faríngeos (SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

Os ossos membranosos e endocondrais da face, bem como o osso frontal (membranoso) e a metade rostral dos ossos da base do crânio (endocondral) se originam do mesênquima derivado das células da crista neural. Já os ossos membranosos da cabeça e a metade dorsal dos ossos da base do crânio (endocondral) se originam do mesoderma dos somitos occipitais (Figura 5) (SADLER, 2010; SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

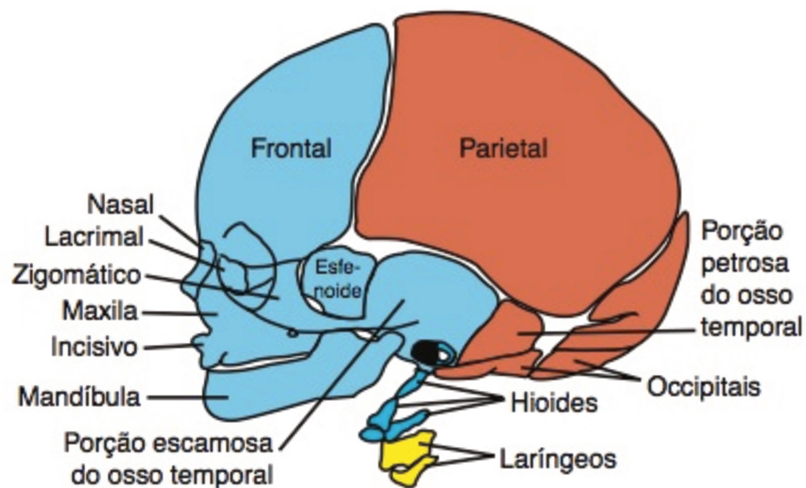


Figura 5: Estruturas esqueléticas da cabeça e da face. O mesênquima que forma estas estruturas é derivado das células da crista neural (ou ectomesênquima) (em azul) e do mesoderma paraxial (ou somítico), mais especificamente dos somitos occipitais (em vermelho). Fonte SADLER, 2010.

3.3.2 Formação dos músculos da face

Os músculos craniofaciais se originam do mesoderma paraxial não segmentado ou mesoderma cefálico. Os mioblastos de cada arco faríngeo surgem em localizações dentro desse mesoderma não segmentado. Inicialmente os mioblastos se proliferam até alcançarem sua diferenciação terminal chamados miócitos. Os miócitos se fundem formando as miofibras (SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

No primeiro arco, o mesoderma cefálico origina os músculos da mastigação (temporal, masseter, pterigóideos medial e lateral) e também aos músculos milo-hióideo, ventre anterior do digástrico, tensor do tímpano e tensor do véu palatino. Todos esses músculos são inervados por ramos do nervo trigêmeo (NC V) (SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

No segundo arco, o mesoderma cefálico origina os músculos da expressão facial (orbicular do olho, orbicular da boca, platisma, auricular, frontal e bucinador) e aos músculos ventre posterior do digástrico, estilo-hióideo e o estapédio. Todos esses músculos são inervados pelo nervo facial (NC VII) (SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

No terceiro arco, o mesoderma cefálico origina apenas ao músculo estilofaríngeo, sendo inervado pelo nervo glossofaríngeo (NC IX) (SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

E, finalmente, no quarto e sexto arcos faríngeos o mesoderma cefálico origina os músculos cricotireóideo, o levantador do véu palatino, constritores da faringe, músculos intrínsecos da laringe, músculos estriados do esôfago. Estes músculos são inervados pelo nervo vago (NC X) (SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

O desenvolvimento dos músculos estriados ocorre em três partes: miogênese primária que ocorre no embrião, miogênese secundária que ocorre no feto e forma a maior parte dos músculos fetais, e por último o crescimento pós-natal dos músculos que envolvem as células satélites. Em resposta a lesão muscular, as células satélites formam miócitos que possibilitam o crescimento muscular (SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

Diferentemente dos músculos craniofaciais, os músculos da língua se formam dos somitos occipitais. O mesoderma paraxial inicialmente forma uma faixa contínua de células a cada lado da notocorda. Após, estas faixas se segmentam e formam condensações de células mesodérmicas, denominadas somitos (SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

3.4 Desenvolvimento embrionário da língua

O desenvolvimento da língua inicia no final da 4^a semana quando o mesênquima do 1^o arco faríngeo forma uma saliência mediana chamada de saliência lingual mediana (também chamado de tubérculo ímpar). Na 5^a semana, duas saliências linguais laterais (também chamadas de saliências linguais distais) se desenvolvem a cada lado da saliência lingual mediana, também a partir do mesênquima do 1^o arco faríngeo. As saliências linguais laterais aumentam

rapidamente de tamanho, se fundem uma com a outra e crescem sobre a saliência lingual mediana (Figura 6). Estas saliências continuam a crescer durante toda a vida embrionária e fetal, formando os dois terços anteriores da língua (SADLER, 2010; SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

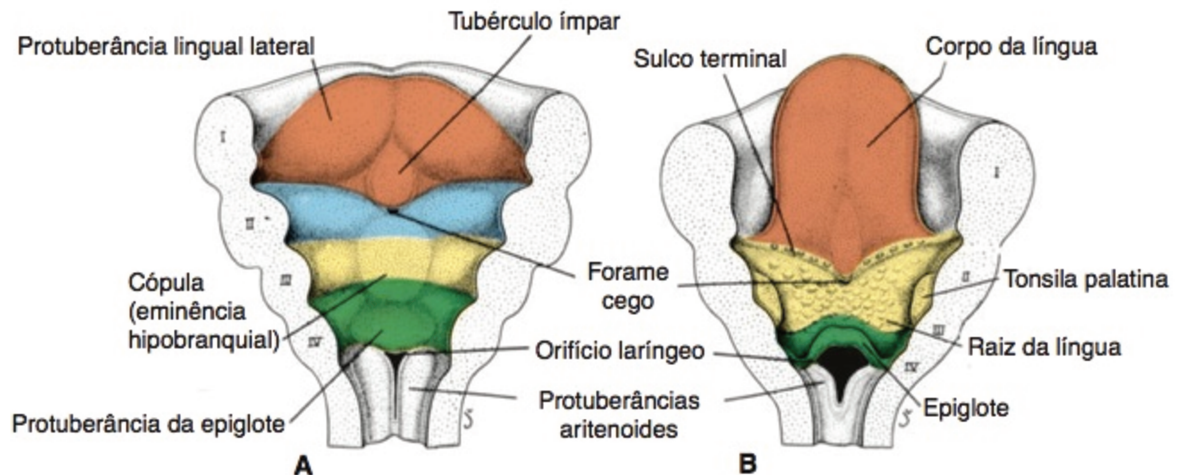


Figura 6: Porção ventral dos arcos faríngeos e o desenvolvimento da língua. Os arcos faríngeos então indicados pelos números I, II, III e IV. (A) 5ª semana. As saliências linguais mediana e distais, cópula e a saliência hipofaríngea (protuberância da epiglote) estão visíveis; B- 5ª mês. Presença do sulco terminal, separando os dois terços anteriores do terço posterior da língua. Fonte SADLER, 2010.

Concomitantemente ao desenvolvimento do 1º arco faríngeo, a proliferação do mesênquima do 2º arco faríngeo forma uma saliência na linha média chamada de cópula (também chamada de saliência hipobranquial). Esta saliência é coberta por uma outra saliência da linha média formada pelo mesênquima do 3º e 4º arcos faríngeos, denominada de eminência hipofaríngea (também chamada de saliência da epiglote), que se desenvolve caudalmente à cópula. A medida que a língua se forma, a cópula é gradualmente coberta pela eminência hipofaríngea e desaparece (Figura 6). Como resultado, o terço posterior da língua se desenvolve principalmente a partir da parte rostral da saliência hipofaríngea. As partes anterior e posterior da língua se fundem e esta região é marcada por um sulco denominado de sulco terminal (SADLER, 2010; SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

Com o desenvolvimento da língua, o epitélio que recobre a língua se origina do primeiro arco faríngeo (dois terços anteriores da língua) e do terceiro arco faríngeo (maior parte do terço posterior da língua) (SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE, PERSAUD e TORCHIA, 2012).

Exceto o palatoglosso, todos os músculos da língua são formados pelo mesoderma derivado dos miótomos dos somitos occipitais (Figura 7). A inervação dos músculos da língua é de acordo com sua origem: o palatoglosso é innervado pelo plexo faríngeo do nervo vago e os demais são innervados pelo nervo hipoglosso (SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

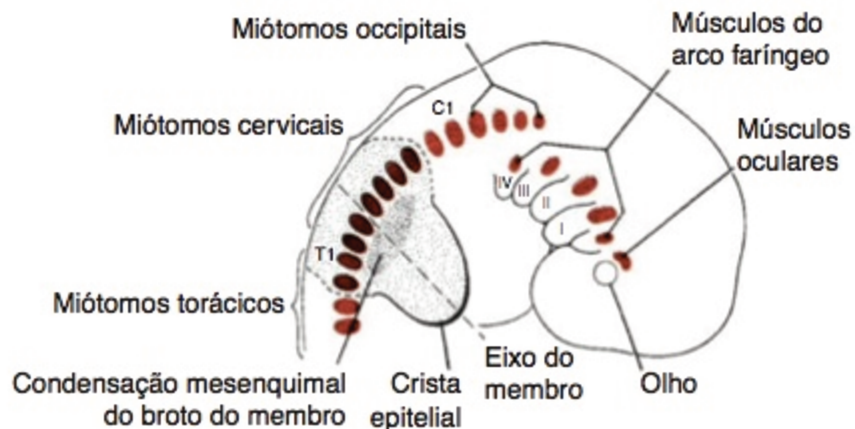


Figura 7: Musculatura da cabeça e do pescoço. Todos os músculos da língua (exceto o palatoglosso) são derivados dos miótomos dos somitos que se formam na região occipital. Embrião de 7 semanas. Fonte: SADLER, 2010.

Já a mucosa da língua é innervada por nervos diferentes daquele que innervam os músculos, sendo eles: nervo facial, nervo trigêmeo, nervo vago e nervo glossofaríngeo (SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

3.5 Formação do palato – a palatogênese

A palatogênese envolve o desenvolvimento do palato primário e do palato secundário. A palatogênese inicia-se entre final da 5ª semana e início da 6ª semana e só se completa na 12ª semana (SADLER, 2010; SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

A formação do palato primário inicia com a formação do processo palatino mediano originado a partir do segmento intermaxilar (formado pela fusão das proeminências nasais mediais). O processo palatino mediano é uma massa de mesênquima em forma de cunha entre as superfícies internas das proeminências maxilares (SADLER, 2010; SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

O palato secundário se desenvolve a partir de duas projeções de mesênquima, denominadas de processos palatinos laterais (ou prateleiras palatinas), que têm origem nas faces internas das saliências maxilares. No início, os processos palatinos laterais projetam-se ínfero-medialmente para cada lado da língua e, durante a 7ª e 8ª semana, estes processos se alongam e ascendem, assumindo uma posição horizontal acima da língua. No final da 10ª semana, os processos palatinos laterais se fundem na linha média, atrás do forame incisivo, formando o palato secundário, sendo este o primórdio das partes dura e mole do palato. Os processos palatinos laterais se fundem anteriormente à intermaxila e ainda com o septo nasal (SADLER, 2010; SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

O crescimento e a elevação dos processos palatinos laterais são principalmente determinados pelas alterações no estroma mesenquimal, que é derivado, em grande parte, de células da crista neural cranial que migraram para a região craniofacial. Com o crescimento, o epitélio da borda medial de cada processo palatino lateral entra em contato. Este epitélio tem a capacidade de reconhecimento e de aderência, exclusivamente, ao epitélio do processo palatino lateral oposto (adesão palatal). A falha nesse mecanismo pode resultar numa adesão anormal dos processos palatinos laterais em estruturas orais impróprias, bloqueando assim o sucesso da palatogênese. Após, a partir dos epitélios aderidos, forma-se na linha média uma junção epitelial de transição, sendo que a degradação desta ligação epitelial completa o processo de fusão palatal. Isto resulta em confluência das células mesenquimais dos dois processos palatinos laterais, sem a intervenção de um epitélio separando essas duas massas celulares. A falha em qualquer um destes mecanismos, finamente regulados por mecanismos moleculares e morfogenéticos, ocorre com relativa frequência e resulta em fendas palatinas (DUDAS *et al.*, 2007).

Gradualmente se desenvolve um osso no palato primário, a partir de ossificação intramembranosa, em que o mesênquima derivado da crista neural se condensa e se diferencia diretamente em osteoblastos. O palato primário, representa apenas uma pequena parte do palato duro no adulto. Concomitantemente, a porção anterior do palato secundário também torna-se ossificada, formando também o palato duro. A região posterior do palato secundário não se tornam ossificadas, formando o palato mole (muscular) (SADLER, 2010;

SCHOENWOLF *et al.*, 2010; BAEK *et al.*, 2011; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

Como consequência da fusão final dos processos palatinos, ficam delimitadas pelo palato as cavidades nasais e oral (SADLER, 2010; SCHOENWOLF *et al.*, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

3.6 Anomalia congênita e agentes teratogênicos

Anomalia congênita é definida como uma anormalidade atribuída a um desenvolvimento defeituoso e presente ao nascimento. Acrescentando um conceito ampliado, pode-se dizer este termo é utilizado para descrever alterações estruturais, comportamentais, funcionais e metabólicas (O'RAHILLY; MULLER, 2005; SADLER, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

As anomalias podem ser de origem genética, como as anomalias cromossômicas (numéricas e estruturais) e de genes mutantes, ou de origem não genética, cuja causa é, muitas vezes, desconhecida ou envolve agentes teratogênicos (O'RAHILLY; MULLER, 2005; SADLER, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

Um agente teratogênico é qualquer agente capaz de produzir uma anomalia congênita ou aumentar a incidência de uma anomalia na população. Este agente pode ser uma agente químico (como, por exemplo, substância química de certos medicamentos), um agente infeccioso (envolve vários tipos de vírus e outros microrganismos), um agente físico (como, por exemplo, a radiação), doenças maternas (como, por exemplo, o diabetes), deficiências nutricionais, entre outros. Os teratógenos atuam por meio de mecanismos específicos sobre as células e tecidos em desenvolvimento para iniciar um embriogênese anormal (O'RAHILLY; MULLER, 2005; SADLER, 2010; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2013).

O estágio do desenvolvimento em que há a exposição da mãe ao teratógeno é um fator importante para determinar a susceptibilidade do feto à teratogênese. O período mais crítico do desenvolvimento para a indução de anomalias congênitas é aquele que compreende da quarta à oitava semana, chamado de período embrionário. Cada tecido e órgão de um embrião têm um período crítico durante o qual seu desenvolvimento pode ser alterado, provocando uma anomalia. Por

exemplo, no desenvolvimento do lábio superior que ocorre entre a 5ª e 8ª semana, o período crítico compreende a 5ª e 6ª semanas, onde ocorre a formação de fendas labiais (SADLER, 2010).

3.7 O Álcool e a Síndrome Alcoólica Fetal

O etanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ou H_5OC_2), também chamado de álcool etílico ou, ainda na linguagem corrente, simplesmente álcool, por ser um composto químico torna-se um perigoso teratígeno. Os efeitos adversos da exposição ao álcool sobre o feto em desenvolvimento têm sido reconhecidos por séculos, como evidenciados nos escritos de Aristóteles e também na Bíblia, no livro de Juízes: “eis que tu conceberás e darás à luz a um filho. Agora, pois não beberás vinho, nem bebida forte” (Juízes 13,7) (SILVA; TOCCI, 2002; MANNING; HOYME, 2007). Os primeiros relatos sobre um padrão específico de anomalias em crianças cujas mães consumiram álcool durante a gestação, caracterizando a Síndrome alcoólica Fetal (SAF), foram feitos por Lemoine e colaboradores em 1968 na França e, em 1973, por Jones e Smith nos Estados Unidos (RIBEIRO; GONZELEZ, 1995; MANNING; HOYME, 2007). No Brasil, as primeiras referências à SAF foram feitas em meados da década de 80, chamando a atenção para a importância e gravidade do problema (NASCIMENTO *et al.*, 2007).

Uma síndrome (do grego *syndromé* = reunião, concurso) é um grupo de anomalias que ocorrem concomitantemente no indivíduo, resultante de uma causa comum específica (SADLER, 2010).

O álcool é um reconhecido teratígeno humano que causa a SAF e uma variedade de outros efeitos relacionados aos álcool em crianças expostas durante o período pré-natal. O álcool, quando ingerido pela gestante, atravessa livremente a membrana placentária e atinge o sangue e tecidos fetais, como também o líquido amniótico. A difusão passiva do álcool ocorre por gradiente de concentração, fazendo com que os níveis de álcool no sangue materno e fetal sejam similares logo após a ingestão materna, permanecendo próximos até que todo o etanol seja metabolizado. O fígado do feto produz menos enzimas para metabolizar de uma forma eficaz o etanol, levando desta forma mais tempo para metabolizar do que o fígado materno. Desta forma, a exposição fetal ao etanol é maior devido a dois

fatores principais: o líquido amniótico torna-se um reservatório de etanol e a enzima álcool desidrogenase fetal tem apenas 10% da atividade da enzima materna, diminuindo a velocidade de degradação do etanol (CHAUDHURI, 2000 apud FREIRE *et al.*, 2005; NASCIMENTO *et al.*, 2007; ARCANJO *et al.*, 2010; HELLER; BURD, 2014).

O etanol induz a formação de radicais livres de oxigênio que são capazes de danificar proteínas e lipídeos celulares, aumentando a apoptose e prejudicando a organogênese. Também, inibe a síntese de ácido retinóico, que é uma substância reguladora do desenvolvimento embrionário. Tanto o etanol como o acetaldeído tem efeitos diretos sobre vários fatores de crescimento celular, inibindo a proliferação de certos tecidos (RILEY *et al.*, 2001). Ainda, estudos mostraram que o etanol altera processos bioquímicos e metabólicos importantes a nível celular, como a produção de prostaglandinas e ácidos graxos, fundamentais na comunicação intercelular e na constituição de células, respectivamente (STRATTON; HOWE; BATTAGLIA, 1996; BRITO *et al.*, 2006).

Estudos comprovaram que mesmo em pequenas doses de álcool durante a gravidez podem acarretar danos irreversíveis ao comportamento e funções mentais da criança. Na SAF a tríade sintomática é caracterizada por anormalidades craniofaciais características, deficiência de crescimento pré ou pós-natais e anormalidades do sistema nervoso central (FREIRE *et al.*, 2005; VOLPATO *et al.*, 2010). Em seus estudos, Shen e colaboradores (2013) relatam que o álcool afeta o crescimento craniofacial, alterando o tamanho e a circunferência da cabeça e o crescimento dos ossos faciais.

As crianças que apresentam algumas características da síndrome, mas que não atendem os critérios para o diagnóstico completo, estão reunidas dentro dos efeitos relacionados álcool (ERA). Pesquisas indicam que estes indivíduos possuem déficits intelectuais com coeficiente de inteligência médio, notas mais baixas em testes de aritmética do que em outros testes, déficits de atenção, deficiência em processamento de informações - aprendizado, processamento numérico, raciocínio espacial visual, memória visual, linguagem e funções motoras (MOMINO; SANSEVERINO; SCHÜLER-FACCINI, 2008).

O nível mínimo de etanol que resulta em SAF ou EAF ainda não está estabelecido. O grau em que as crianças são afetadas não depende apenas da quantidade de etanol ingerido pela mãe, mas também o período gestacional em que

houve o consumo materno (RIBEIRO; GONZALEZ, 1995), além do estado nutricional e capacidade de metabolização materna e fetal (FREIRE *et al.*, 2005). Estudos realizados por Kline e colaboradores (1981) mostram que o consumo de 20 gramas de álcool já é suficiente para provocar supressão da respiração e dos movimentos fetais.

A ação do álcool no feto dependerá do período da gestação. Há um impacto negativo maior no início da gravidez quando comparado com o quinto mês gestacional. A ingestão materna de álcool no primeiro trimestre de gravidez foi associada a anomalia craniofacial e a dismorfologia facial, sendo também observada em camundongos expostos ao etanol em estágios equivalentes da gestação. A dosagem e tempo de exposição ao etanol são variáveis importantes que se relacionam com o resultado fenotípico (EBERHART; HARRIS, 2013).

Na SAF, as alterações faciais são: fissuras palpebrais pequenas, hipoplasia de maxilar, nariz curto, filtro nasal longo e hipoplásico, lábio superior fino. Existe ainda déficit ponderoestatural, microcefalia, alterações neurológicas, hiperexcitabilidade, déficit de atenção, distúrbios de comportamento, deficiência intelectual. Os achados associados são anomalias esqueléticas em articulações e vértebras, falanges distais pequenas, anomalias das unhas e das pregas das mãos, cardiopatia, fissura labial e palatina, mielomeningocele, hipoplasia do nervo óptico e a miopia (RIBEIRO; GONZÁLEZ, 1995; RIBEIRO *et al.*, 2001) (Figura 8).

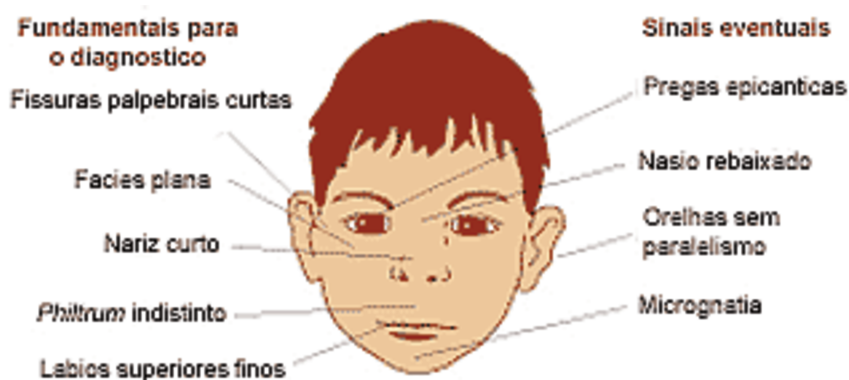


Figura 8: Alterações faciais características do portador da Síndrome Alcoólica Fetal. Fonte: Alcohol Health & Research World 1994. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism – NIAAA.

Os critérios mínimos para ser feito o diagnóstico da SAF, estabelecido pela *Research Society Alcoholism*, são: (1) Retardo de crescimento pré e pós natal; (2)

Envolvimento do sistema nervoso (atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e alteração do quociente de inteligência e do comportamento; (3) Dismorfismo facial com, pelo menos, dois sinais dos seguintes sinais devem estar presentes: microcefalia, microftalmia e/ou fissura palpebral pequena, filtro nasal hipoplásico com lábio superior fino e hipoplasia de maxilar. O diagnóstico da SAF deve ser feita o mais precocemente possível para que equipes multidisciplinares comecem desde cedo a intervir diminuindo as dificuldades apresentadas pelo indivíduo, proporcionando-lhe uma melhor adaptação social (RIBEIRO; GONZÁLEZ, 1995).

Ainda, segundo Ribeiro e Gonzalez (1995), o diagnóstico da SAF é mais fácil de ser realizado após o período neonatal, quando também se associam a deficiência intelectual e o déficit de crescimento. No entanto, os recém nascidos de mães alcoólatras devem ser examinados cuidadosamente a procura dos sinais da SAF, pois podem apresentar dificuldade de sucção, opistótono, hiperexcitabilidade e irritabilidade durante semanas ou meses. Já na adolescência e na fase adulta, o diagnóstico é dificultado pelo fato de que as características faciais da SAF podem ser modificadas com o crescimento. No entanto, ainda podem ser observados, o filtro nasal hipoplásico, o lábio superior fino e a fissura palpebral pequena.

3.8 Crista neural e o álcool

A exposição ao álcool durante a gestação é a exposição a teratógenos humanos mais comum e a causa mais conhecida de deficiência de desenvolvimento. Esta exposição pré-natal ao álcool altera o desenvolvimento das células da crista neural, levando a uma neurocristopatia (SMITH *et al.*, 2014).

Análises feitas em populações humanas, bem como estudos com modelos animais do EPA (exposição pré-natal ao álcool) sugerem que o etanol não afeta populações da crista neural de maneira uniforme. O etanol afeta, mais comumente, o desenvolvimento das populações da crista neural cranial, com reduções em seus derivados: ossos e cartilagens faciais, nervos cranianos, estrutura dentária e trato de saída cardíaco. Desta forma, na SAF, anormalidades faciais são comuns e presumivelmente associadas a defeitos de desenvolvimento da crista neural cranial. (CZARNOBAJ *et al.*, 2014; SMITH *et al.*, 2014).

Estudos recentes mostram que o etanol afeta, de maneira adversa, vários eventos de desenvolvimento da crista neural, incluindo a indução, a expansão, a apoptose, a migração e a diferenciação. A complexidade da ação do etanol é compatível com sua capacidade de interagir com múltiplas proteínas alvos. O efeito produzido pela EPA depende do período do desenvolvimento em que o etanol atuou. Por exemplo, a exposição ao etanol durante a gastrulação produz uma aparência craniofacial diferente daquela gerada pela exposição durante a migração da crista neural (CZARNOBAJ *et al.*, 2014; SMITH *et al.*, 2014).

A indução da crista neural inicia durante a gastrulação no limite entre o neuroectoderma e o ectoderma superficial – nas extremidades laterais da placa neural onde estão presentes os progenitores das cristas neurais. Nessa fase, o etanol pode afetar os resultados faciais de maneira indireta, através do comprometimento do desenvolvimento neuroectodérmico. Desta forma, a supressão da indução pelo etanol, incluindo a formação da placa neural e da crista neural, contribui para a morfogênese facial "típica" de indivíduos com SAF (CZARNOBAJ *et al.*, 2014; SMITH *et al.*, 2014), ou ainda, por ser em uma fase tão precoce do desenvolvimento pode levar a aborto espontâneo (KLINE *et al.*, 1980).

O etanol também suprime fortemente a migração de células da crista neural. Em resposta à ação do álcool, menos células da crista neural migram a partir do prosencéfalo, mesencéfalo e rombencéfalo. Estudos demonstram que a exposição contínua ao etanol causa, durante a migração das células da crista neural cranial, a perda de sua simetria esquerda-direita no que diz respeito à linha média do embrião, levando a uma migração anormal (CZARNOBAJ *et al.*, 2014; SMITH *et al.*, 2014).

A exposição pré-natal ao álcool provoca rápida remodelagem do citoesqueleto da célula da crista neural, com retrações dos filopódios e poucas adesões focais. Também, o álcool provoca uma substancial morte celular – apoptose – das células da crista neural cranial. A sensibilidade para a apoptose é maior quando a exposição ao etanol ocorre antes das células da crista neural se destacarem do neuroepitélio e sofrerem migração. Altas concentrações de etanol são necessárias para iniciar a apoptose das células da crista neural durante a migração (CZARNOBAJ *et al.*, 2014; SMITH *et al.*, 2014).

Uma diminuição no tamanho e no número de células pode formar tecidos menores do que o esperado. Da mesma forma, se as células não chegarem a seus destinos no momento adequado, elas podem desenvolver-se em locais inadequados

ou perder sinais importantes para o controle do desenvolvimento. Todos estes possíveis efeitos podem estar envolvidos no desenvolvimento de anomalias faciais (CZARNOBAJ *et al.*, 2014; SMITH *et al.*, 2014).

4. DISCUSSÃO

Através desta pesquisa pode-se obter informações mais detalhadas sobre os efeitos do etanol sobre o desenvolvimento embrionário, e mais especificamente no desenvolvimento da região craniofacial.

A literatura consultada para o desenvolvimento deste trabalho mostra que as cristas neurais e o seu perfeito dinamismo são fundamentais para o desenvolvimento normal de várias estruturas do corpo. Após sua transformação epitélio-mesenquimal, as células da crista neural adquirem características mesenquimais, migram e nos seus destinos finais, elas se diferenciam em diferentes tipos celulares ou participam na formação de várias estruturas embrionárias.

Trabalhos realizados sobre o desenvolvimento craniofacial demonstraram que as células da crista neural cranial formam ossos, cartilagens, e uma grande variedade de tecido conjuntivo. Como consequência dessa grande contribuição na formação de estruturas faciais, os fatores que afetam os mecanismos celulares e moleculares da crista neural podem levar a uma ampla diversidade de anomalias congênitas nessa região.

Estudos recentes mostraram que o etanol afeta vários eventos de desenvolvimento da crista neural cranial, incluindo a indução, a expansão, a apoptose, a migração e a diferenciação das células na região craniofacial, tornando-se um teratôgeno causador de malformações congênitas.

A síndrome do alcoolismo fetal é causada pela exposição pré-natal ao álcool. Estudos confirmam que a ingestão de bebidas alcoólicas pela gestante proporciona ao feto uma ingestão por via endovenosa (via placentária) do mesmo teor alcoólico, ocasionando intoxicação no sangue fetal e, desta forma, pode afetar vários aspectos do desenvolvimento, como, por exemplo, o crescimento de estruturas orofaciais e, conseqüentemente, o desenvolvimento inadequado de algumas funções estomatognáticas.

A Síndrome do alcoolismo fetal pode ser amplamente trabalhada pela Fonoaudiologia nos seus aspectos da motricidade orofacial, audiologia, linguagem, entre outros.

Trabalhos realizados por alguns pesquisadores (Garcia, Rossi e Giacheti em 2007 e por Lamônica e colaboradores em 2010), relacionaram a SAF e a audição mostrando que existe uma alta frequência de crianças com otite média crônica

com perda auditiva. Os estudos ainda demonstraram quatro tipos de desordens audiológicas em portadores da SAF: atraso no desenvolvimento da função auditiva, perda auditiva do tipo neurossensorial, perda auditiva do tipo condutiva e perda auditiva retro-coclear. Devido à recorrência de otite média crônica, muitas vezes justificada pela presença de fissura lábio-palatina, torna-se comum o quadro de perda auditiva do tipo condutiva em indivíduos com a síndrome alcoólica fetal.

Anormalidades de lábio e palato (fissuras labiais, palatinas e lábio-palatinas) trazem prejuízos e funcionamento inadequado de estruturas ligadas à fala e à motricidade oral de seus portadores. Isso porque a maioria deles apresenta significativas desordens da comunicação oral, com grande comprometimento da fala que pode, em alguns casos, tornar impossível a compreensão da linguagem oral. Além disso, de modo geral, os pacientes portadores de fissuras de lábio e palato possuem um certo comprometimento da musculatura facial, o que pode interferir, também, no bom desenvolvimento dos órgãos fonoarticulatórios ligados às funções estomatognáticas.

Para obter sucesso na amamentação em crianças portadoras de SAF, mãe e filho precisam de orientação constante e apoio da equipe multiprofissional, que inclui o fonoaudiólogo. Quando a síndrome é precocemente diagnosticada, os profissionais já podem trabalhar com a mãe, fornecendo explicações importantes sobre o benefício do aleitamento materno e das técnicas que serão necessárias para alcançar o objetivo de amamentar o seu bebê.

Distúrbios e o funcionamento adequado do sistema estomatognático são determinantes nos processos envolvidos na aquisição e desenvolvimento de funções importantes como a linguagem, a fala, mastigação, sucção e deglutição. Neste sentido torna-se necessário que o fonoaudiólogo realize uma adequada e precoce avaliação destes pacientes, para que possa tomar conhecimento, em tempo hábil, das subseqüentes alterações envolvidas e atuar com seu conhecimento para ajudar esses indivíduos a ter uma melhor inserção na sociedade.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos dias atuais o consumo de álcool é um hábito frequente na vida de mulheres em idade reprodutiva, no entanto, a ingestão de álcool pela gestante durante a gravidez pode afetar o embrião, acarretando na síndrome alcoólica fetal. Esta embriopatia específica manifesta quadros variáveis e determinadas anormalidades faciais características, atraso do desenvolvimento/crescimento pré ou pós-natal e disfunções do sistema nervoso central com defeitos neurológicos e retardo mental.

As alterações craniofaciais na síndrome alcoólica fetal são provenientes da ação do etanol sobre as células da crista neural. Estas são fundamentais para o desenvolvimento do embrião, pois ao migrarem formam inúmeras estruturas, incluindo a região craniofacial. Como consequência da grande contribuição das células da crista neural para a formação de vários tecidos e estruturas faciais, os fatores que afetam o desenvolvimento da crista neural, como o álcool, podem levar a uma ampla diversidade de defeitos congênitos, sendo bastante susceptível a complexa região craniofacial.

Sugere-se então, uma pesquisa mais aprofundada sobre a atuação fonoaudiológica, mais especificamente na área de motricidade orofacial, nos indivíduos portadores desta síndrome que está sendo cada vez mais explorada e tanto necessita de contribuição dos fonoaudiólogos, junto aos outros profissionais – numa abordagem multidisciplinar, para uma melhor adaptação de seus portadores.

REFERÊNCIAS

- ACLOQUE, H.; ADAMS M. S.; FISHWICK, K.; BRONNER-FRASER, M.; NIETO, M. A. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 119, n. 6, Jun. 2009.
- ARCANJO, A. M. S.; NOGUEIRA, A. M.; ZAGO, E. C. S.; COSTA, J. L.; BAADE, M. A.; SILVA, S. R.; SALERNO, A. G.; FRANCESCONI, E. P. M. S. Os Efeitos Do Álcool No Período Gestacional Effects Of Alcohol During Pregnancy. **Revista Multidisciplinar da Saúde**, v. 04, p. 80-91, 2010.
- BAEK, J. A.; LAN, Y.; LIU, H.; MALTBY, K. M.; MISHINA, Y.; JIANG, R. Bmpr1a signaling plays critical roles in palatal shelf growth and palatal bone formation. **Dev. Biol.**, v. 350, p. 520-531, 2011.
- BRITO, N.; SANTOS, E.; FERNANDES, B.; BORGES, L. O síndrome fetal alcoólico e efeitos fetais do álcool. **Saúde infantil**, v. 28, n.1, p. 11-18, 2006.
- BRONNER-FRASER, M. E. Neural Crest Cell Migration in the Developing Embryo. **Trends In Cell Biology**, v. 3., p. 392-397, Nov. 1993.
- BRONNER-FRASER, M. E. Neural Crest Cell Formation and Migration in the Developing Embryo. **The FASEB Journal.**, v.8., p. 699-706, Jul. 1994.
- BRONNER, M. E. Formation and Migration of Neural Crest Cells in the Vertebrate Embryo1. **Histochem Cell Biol.**, v.138, n.2, p.179–186, Aug. 2012.
- CORDERO, D. R.; BRUGMANN, S.; CHU, Y.; BAJPAI, R.; JAME, M.; HELMS, J. A. Cranial Neural Crest Cells on the Move: Their Roles ins Craniofacial Development. **Am J Med Genet A.**, v.155, n. 2, p. 270–279, Fev. 2011.
- CZARNOBAJ, A. L.; BAGNALL, K. M.; BAMFORTH, C.; MILOS, N. C. The Different Effects on Cranial and Trunk Neural Crest Cell Behaviour Following Exposure to a Low Concentration of Alcohol in Vitro. **Archives of oral biology**, v. 59, p. 500–512, Fev. 2014.
- DUDAS, M.; LI, W. Y.; Kim, J.; YANG, A.; KAARTINEN, V. Palatal fusion – where do the midline cells go? A review on cleft palate, a major human birth defect. **Acta Histochem.**, v.109, p. 1-14, 2007.
- DUPIN, E.; LE DOUARIN, N. M. 2014. The Neural Crest, A Multifaceted Structure of the Vertebrates. **Birth Defects Research (Part C)**, v. 102, p. 187–209, 2014.
- EBERHART, J. K.; HARRIS, R. A. Understanding variability in ethanol teratogenicity. **PNAS**, v. 110, n. 14, p. 5285–5286, 2013.

FREIRE, T. M.; MACHADO, J. C.; MELO, E. V.; MELO, D. G. Efeitos do Consumo de Bebida Alcoólica Sobre o Feto. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 27; n. 7, p. 376-381, 2005.

GARCIA, R.; ROSSI, N. F.; GIACHETI, C. M. Perfil de Habilidades de Comunicação de dois Irmãos com a Síndrome Alcoólica Fetal. **Rev CEFAC**, v.9, n.4, 461-468, out-dez. 2007

GRAHAM, A. The Development and Evolution of the Pharyngeal Arches. **J. Anat.**, v. 199, p.133-141. Abr. 2001.

GRANHAN, A.; RICHARDSON, J. Developmental and evolutionary origins of the pharyngeal apparatus. **EvoDevo**, v. 3, n. 1; p. 24-31. 2012.

GRAHAM, A; OKABE, M; QUINLAN, R. The Role of the Endoderm in the Development and Evolution of the Pharyngeal Arches. **J. Anat.**, v. 207, p. 479-487, 2005.

HELLER, M.; BURD, L. Review of Ethanol Dispersion, Distribution, and Elimination from the Fetal Compartment. **Birth Defects Research (Part A)**, v.100, p. 277–283, 2014

KALLURI, R.; WEINBERG, R. A. The basics of epithelial-mesenchymal transition **The Journal of Clinical Investigation**, v. 119, n. 6, 2009.

KLINE, J.; STEIN, Z.; SHROUT, P.; SUSSER, M.; WARBURTON, D. Drinking during pregnancy and spontaneous abortion. **The Lancet**, v. 316, n. 8187, p.176 - 180, 1980.

KLINE, J; LEVIN, B; STEIN, Z; SUSSER, M; WARBURTON, D. Epidemiologic Detection of Low Dose Effects on Developing Fetus. **Environ Health Perspectives**, v. 42, p. 119-126, 1981.

LAMÔNICA, D. A. C., GEJÃO; M. G.; AGUIAR, S. N. R.; SILVA, G. K.; LOPES A. C.; RICHIERI-COSTA, A. Desordens do espectro alcoólico fetal e habilidades de comunicação: relato de caso familiar. **Rev Soc Bras Fonoaudiol.**, v.15, n. 1, p. 129-133, 2010.

MANNING, M. A., HOYME, H. E. Fetal Alcohol Spectrum Disorders: A Practical Clinical Approach to Diagnosis. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 31, p. 230-238, 2007.

MCKEOWNN, S. J.; WALLACE, A. S.; ANDERSON, R. B. Expression and function of cell adhesion Molecules During Neural Crest migration. **Developmental Biology**, n. 373, p. 244-257. 2013.

MOMINO, W.; SANSEVERINO, M. T. V.; SCHÜLER-FACCINI, L. A exposição pré-natal ao álcool como fator de risco para comportamentos disfuncionais: o papel do pediatra. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. 4, p. 76-79, Aug. 2008.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N.; THORCHIA, M. G. **Embriologia clínica**. 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

NASCIMENTO, F. A.; ALMEIDA, M. C. SOUZA, J. G.; LIMA, J. M.; SANTOS, R. S. A Enfermeira Pediatra Cuidando De Crianças/ Adolescentes Com Síndrome Alcoólica Fetal (SAF). **Esc Anna Nery Rev Enferm**, v.11, n. 4; p. 619-24. 2007.

National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Disponível em: <http://www.niaaa.nih.gov/>

O'RAHILLY, R.; MULLER, F. **Embriologia e Teratologia Humanas**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.

RIBEIRO, E. M.; GONZÁLEZ, C. H. Síndrome Alcoólica Fetal: Revisão. **Pediatria**, v. 17, n. 1, p. 48-56, 1995.

RIBEIRO, E. M.; JUCÁ, M. C. C.; SANTOS, E. T.; BORGES, J. C. Síndrome Alcoólica Fetal. **Revista de Pediatria do Ceará**, v. 2, n. 1, 2001.

RILEY, E. P.; INFANTE, M. A.; WARREN, K. R. Fetal Alcohol Spectrum Disorders- An Overview. **Neuropsychol Rev.**, v. 21, p. 73–80, 2011

SADLER, TW. **Langmam Embriologia Médica**. 11º Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.

SCHOENWOLF, Gary C. **Larsen Embriologia Humana**. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.

SHEN, L.; AI, H; LIANG, Y.; REN, X.; ANTHONY, C. B.; GOODLETT, C.R.; WARD, R.; ZHOU, F.C. Effect of Prenatal Alcohol Exposure on Bony Craniofacial Development: A Mouse. **Alcohol**, v. 47, n. 5, p. 405–415, Ago. 2013.

SHÜKES-FACCINI, L.; LEITE, J. C. L.; SANSEVERINO, M. T. V.; PERES, R. M. Avaliação de Teratógenos na População Brasileira. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 7, n.1, p. 65-71, 2002.

SILVA, T. P.; TOCCI, H. A. Efeitos obstétricos, fetais e neonatais relacionado ao uso de álcool, drogas e tabaco durante a gestação. **Rev. Enferm UNISSA**, v. 3, p. 50-56, 2002.

SIMÕES-COSTA, M.; BRONNER, M. E. Insights into Neural Crest Development and Evolution from Genomic Analysis. **Genome Research**, v. 23, p. 1069–1080. 2013.

SMITH, S. M.; GARIC, A.; FLENTKE, G. R.; BERRES, M. E. Neural Crest Development in Fetal Alcohol Syndrome. **Birth Defects Research (Part C)**, v. 102, p. 210–220, 2014.

STRATTON, K.; HOWE, C.; BATTAGLIA, F. **Fetal Alcohol Syndrome. Diagnosis, Epidemiology, Prevention and Treatment**. Institute of Medicine. 1996. Disponível em: http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=4991&page=R1

VOLPATO, S.; DOTTA, L. M.; MULLER, O.; FREY, M. G.; TRAIANO, M. L.; DALLANORA, L. M. F.; GALLON, A. Síndrome Alcoólica Fetal: Relato de Caso na Clínica Odontológica. **Unoesc & Ciência - ACBS**, v. 1, n. 2, p. 165-182, jul./dez. 2010.

YANG, J.; WEINBERG, R. A. Epithelial-Mesenchymal Transition: At the Crossroads of Development and Tumor Metastasis. **Developmental Cell**, v. 14, June, 2008.